



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 95558

(13) U

(51) МПК

G01N 21/27 (2006.01)

G01N 21/75 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: <b>u 2014 08115</b>	(72) Винахідник(и): <b>Смолінська Марія Ярославівна (UA), Тесляр Григорій Юхимович (UA), Коцюмбас Ігор Ярославович (UA), Юркевич Марія Володимирівна (UA), Смейко Мар'яна Богданівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>17.07.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.12.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.12.2014, Бюл.№ 24</b>	(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ КОНТРОЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ І КОРМОВИХ ДОБАВОК, вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019 (UA)</b>

**(54) СПОСІБ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АМІДУ ТА ЕФІРІВ АМІНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ****(57) Реферат:**

Спосіб спектрофотометричного визначення аміду та ефірів амінобензойної кислоти, за яким діазотують ці первинні ароматичні аміни під дією натрій нітриту в середовищі хлоридної кислоти і додають аналітичний реагент. Як діазотуючий реагент використовують натрій нітрит у 100-кратному надлишку відносно кількості первинного ароматичного аміну. Як аналітичний реагент використовують азобарвник тропеолін О у 2-кратному надлишку відносно кількості первинного ароматичного аміну в лужному середовищі з рН 10,0-11,5 за наявності 0,01 М натрій тетраборату. Одержують забарвлену аналітичну форму - нітрозодіазобарвник з максимумом світлопоглинання при 590-600 нм, інтенсивність якого пропорційна концентрації визначуваного первинного ароматичного аміну в досліджуваному розчині.

**UA 95558 U**



Корисна модель належить до галузі аналітичної хімії і може бути використана при визначанні амідів та ефірів амінобензойної кислоти у складі готових форм лікарських та ветеринарних препаратів.

Відомий спосіб спектрофотометричного визначення прокаїну, за яким вимірюють власне світлопоглинання його водних розчинів в ультрафіолетовій області спектру при  $\lambda_{\max}=290$  нм у межах концентрацій  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл [Пат. на корисну модель № 12831. Спосіб спектрофотометричного визначення концентрації прокаїну гідрохлориду у лікарських формах аптечного приготування / Євтіфеева О.А., Георгіянц В.А., Бисага Є.І., Савченко Л.П., Бондарева Л.В. - Заявл. 10.12.2009; опубл. 12.07.2010, бюл. № 13].

Недоліком способу є низькі чутливість та селективність визначення, оскільки багато біологічно активних речовин поглинають світло у цій же ділянці спектра.

Відомий спосіб спектрофотометричного визначення новокаїнамідів, за яким до водного розчину прокаїнамідів додають 0,1 % водний розчин діазоль червоного 2Ж та нагрівають на киплячій водяній бані, після чого вимірюють світлопоглинання утвореної азосполуки при  $\lambda_{\max}=395$  нм. [Пат. на корисну модель № 1210482. Спосіб кількісного визначення новокаїнамідів / Тарханова О.О., Васюк С.О. - Заявл. 20.12.2004; опубл. 15.06.2005; бюл. № 6].

Недоліком способу є необхідність використання киплячої водяної бані та відсутність інформації щодо специфічності визначення новокаїнамідів у присутності інших класів біологічно активних речовин.

Відомий спосіб спектрофотометричного визначення прокаїну, за яким до водного розчину прокаїну додають водний розчин ферум (III) нітрату підкисленого 1М нітратною кислотою та водний розчин феноліазину, залишають на 10 хв. при кімнатній температурі та вимірюють світлопоглинання утвореної в окисно-відновній реакції зеленої азосполуки при  $\lambda_{\max}=605$  нм в межах концентрацій від 2 до 80 мкг/мл [Al-Abachi M.Q., Al-Ward H.S., Al-Samarrai E.M. Spectrophotometric determination of procaine hydrochloride in pharmaceutical preparations via oxidative coupling reaction // Tikrit J. Pharm. Sci. - 2013. - Vol. 9. - No 2. - P. 213-222].

Недоліком способу є відносно невисока чутливість визначення.

Відомий спосіб спектрофотометричного визначення бензокаїну, за яким до водного розчину бензокаїну додають водний розчин ферум (III) нітрату та 1,10-фенантроліну, суміш нагрівають упродовж 40 хв. на водяній бані при температурі 90 °С, додатково витримують упродовж 15 хв. при кімнатній температурі, після чого вимірюють світлопоглинання утвореного за окисно-відновною реакцією комплексу при  $\lambda_{\max}=510$  нм в межах концентрацій від 0,2 до 3,2 мкг/мл [Al-Abdaly Z.Z. Indirect spectrophotometric determination of benzocaine in pharmaceutical preparations // J. Raf. Sci. - 2009. - V. 20. - No. 1. - P. 38-46].

Недоліком способу є необхідність нагрівання реакційної суміші, тривалість аналізу та вузькі межі визначуваніх концентрацій аналіту.

Відомий спосіб спектрофотометричного визначення бензокаїну та прокаїну, за яким до кислого водного розчину амінів додають водний розчин п-бензохінону, нагрівають упродовж 1 год. у водяній бані при температурі 65 °С, після чого вимірюють світлопоглинання утвореного комплексу з перенесенням заряду при  $\lambda_{\max}=500$  нм в межах концентрацій від 5 до 70 мкг/мл [Amin A.S., El-Didamony A.M. Colorimetric determination of benzocaine, lignocaine and procaine hydrochlorides in pure form and in pharmaceutical formulations using p-benzoquinone // Anal. Sci. - 2003. - V. 19. - № 10. - P. 1457-1459].

Недоліком способу є низькі чутливість та селективність визначення, а також тривалість аналізу.

Відомий спосіб спектрофотометричного визначення прокаїну, за яким до водного розчину прокаїну додають розчин п-диметиламінобензальдегіду у середовищі крижаної ацетатної кислоти та вимірюють світлопоглинання утвореної основи Шиффа за максимумом світлопоглинання при  $\lambda_{\max}=455$  нм в межах концентрацій від 0,2 до 15 мкг/мл [Liu L.D., Liu Y., Wang H.Y., Sun Y., Ma L., Tang B. Use of p-dimethylaminobenzaldehyde as a colored reagent for determination of procaine hydrochloride by spectrophotometry // Talanta.-2000. - Vol. 52. - № 6. - P. 991-999].

Недоліком способу є використання токсичного органічного середовища.

Найближчим за технічною суттю - прототипом є спосіб спектрофотометричного визначення бензокаїну з етилціаноацетатом, за яким отримують діазосіль бензокаїну під дією 1 % розчину натрій нітриту в середовищі 1М хлоридної кислоти. Суміш витримують упродовж 2 хв. і додають 3 % розчин сульфамінової кислоти для руйнування неперозваємодіального надлишку нітрит-іонів і ще додатково витримують упродовж 3 хв. при кімнатній температурі. Додають 2 % розчин етилціаноацетату, перемішують упродовж 1 хв і додають 1М розчин амоній гідроксиду, після чого вимірюють світлопоглинання при  $\lambda_{\max}=405$  нм в межах концентрацій від 0,2 мкг/мл до

10 мкг/мл [Mohammeda D.H., Sarsamb L.A. Spectrophotometric determination of benzocaine by azo-dye formation reaction // J. University of Anbar for Pure Science. - 2011. - V. 5. - № 1. - P. 24-30.].

Недоліками способу є використання додаткового реагенту - сульфамінової кислоти, а також складність у витримуванні часових меж стадій реакції, що призводить до зменшення відтворюваності аналізу при недотриманні вказаних часових рамок, і тим самим - до зниження точності визначення.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб спектрофотометричного визначення амідів та ефірів амінобензойної кислоти, шляхом використання моноазобарвника тропеоліну О (Тр О), як аналітичного реагенту, що дасть змогу визначити кількісний вміст вказаних первинних ароматичних амінів (ПАА) в готових формах лікарських і ветеринарних препаратів, підвищити експресність та селективність визначення в аналітичних лабораторіях.

Поставлене завдання вирішується так, що у способі спектрофотометричного визначення амідів та ефірів амінобензойної кислоти діазотують ПАА під дією натрій нітриту у середовищі хлоридної кислоти і додають аналітичний реагент, при цьому як діазотуючий реагент використовують натрій нітрит у 100-кратному надлишку відносно кількості ПАА, а як аналітичний реагент використовують азобарвник ТрО у 2-кратному надлишку відносно кількості ПАА в лужному середовищі з рН 10,0-11,5 за наявності 0,01 М натрій тетраборату і одержують забарвлену аналітичну форму - нітрозодіазобарвник з максимумом світлопоглинання при 590-600 нм, інтенсивність якого пропорційна концентрації визначуваного ПАА в досліджуваному розчині.

Похідні амінобензойної кислоти широко використовують у лікарській практиці. Так, ефіри - бензокаїн, прокаїн, оксипрокаїн, проксиметакаїн, відомі як ефективні знеболюючі засоби місцевої дії, прокаїнамід - як протиаритмічний лікарський засіб. Для лікування людей використовують прості однокомпонентні лікарські форми цих біологічно активних речовин [Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учебн. пособие. Ч. 2-4-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 624 с.; Глуценко Н.Н., Плетенева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений - М.: Изд. Центр "Академия". - 2004. - 384 с.], у той час, як у ветеринарній медицині використовують кількокомпонентні препарати, до складу яких входять до чотирьох біологічно активних речовин, зокрема антибіотики [Ятусевич А.И., Толкач Н.Г., Ятусевич И.А., Панковец Е.А. Лекарственные средства в ветеринарии. Справочник. - Минск. - 2006. - 410 с.].

Особливістю таких лікарських засобів, з точки зору аналітичної хімії, є низький вміст діючих речовин та складність їх визначення за наявності інших біологічно-активних речовин. Це вимагає використання доволі дорогих, чутливих та селективних методів, зокрема - вискоєфективної рідинної хроматографії, для контролювання якості лікарських засобів. Альтернативою щодо хроматографічного визначення є спектрофотометричний метод - значно дешевший, доступніший та експресніший, який до того ж може використовуватись, як рутинний метод у аналітичних лабораторіях фармакопейного контролю.

З літературних джерел відомо про використання кислотного моноазобарвника ТрО для визначення сульфаніламідів [Пат. на корисну модель № 09544. Спосіб спектрофотометричного визначення сульфаніламідів у фармацевтичних препаратах / М.Я. Бойко, Т.Я. Врублевська, О.Я. Коркуна, Коцюмбас І.Я., Янович Д.В., Тесляр Г.Ю. - Заявл. 30.07.2010; опубл. 10.03.2011; бюл. № 5; Application of sulphanilamides disazo dyes with Tropaeolin O for simple, rapid and sensitive spectrophotometric assay of medicines / Boiko M., Vrublevska T., Korkuna O., Teslyar G. // Spectrochim. Acta A. - 2011. - Vol. 79A. - No. 2. - P. 325-331]. Проте, автори вперше використали цей реагент для визначення амідів та ефірів амінобензойної кислоти, що дало змогу значно підвищити експресність та селективність визначення цих ПАА.

Технічний результат досягається шляхом використання азобарвника ТрО як аналітичного реагента, що дозволяє спростити та здешевити визначення похідних амінобензойної кислоти у лікарських засобах.

Перелік фігур креслень:

Фіг. 1. Електронні спектри світлопоглинання розчину Тр О та продуктів його взаємодії з амідом та ефірами амінобензойної кислоти, де 1-ТрО; 2-ПАБК+ТрО; 3-бензокаїн+ТрО; 4-прокаїн+ТрО; 5 - прокаїнамід+Тр О; 6 - оксипрокаїн+Тр О, 7 - проксиметакаїн+Тр О.  $C_{HCl}=1,0M$ ,  $C_{ПАА}=3,0 \cdot 10^{-5}M$ ,  $C_{NaNO_2}=3,0 \cdot 10^{-3}M$ ,  $C_{ТрО}=6,0 \cdot 10^{-5}M$ ,  $C_{Na_2B_4O_7}=0,01M$ ,  $pH=10,5-11,0$ .

Фіг. 2. Залежність величини аналітичного сигналу від концентрації аналіту при взаємодії амідів та ефірів амінобензойної кислоти з ТрО, де 1 - ПАБК; 2 - бензокаїн; 3 - прокаїн; 4 - прокаїнамід; 5 - оксипрокаїн, 6 - проксиметакаїн.  $C_{HCl}=1,0M$ ,  $C_{NaNO_2}=9,0 \cdot 10^{-3}M$ ,  $C_{ТрО}=1,5 \cdot 10^{-4}M$ ,  $C_{Na_2B_4O_7}=0,01M$ ,  $pH=10,5-11,0$ ,  $\lambda=595nm$ .

Приклади застосування способу.

Приклад 1. Спосіб спектрофотометричного визначення аміду та ефірів амінобензойної кислоти з  $\text{TrO}$ .

До мірної колби місткістю 25 мл вносять 5,0 мл 1,0 М хлоридної кислоти, 1,0 мл розчину, що містить від 0,5 до 20 мкг визначуваного ПАА, додають 0,5 мл 0Д5М розчину натрій нітриту. Після перемішування суміш витримують упродовж 20 хв. при кімнатній температурі, вносять 0,5 мл 3,0 $\cdot$ 10<sup>-3</sup>М розчину  $\text{TrO}$ , 2,5 мл 0,1 М розчину натрій тетраборату, нейтралізують розчином натрій гідроксиду до рН=10,5 при визначенні ПАБК, або бензокаїну, або прокаїну, або прокаїнамиду і до рН=11,0 у випадку визначення оксибупрокаїну або проксиметакаїну, і доводять до мірної риски дистильованою водою. Вимірюють інтенсивність світлопоглинання досліджуваного розчину відносно "холостого" розчину, що містить всі реагенти, окрім аналіту, і пройшов усі стадії реакції, при  $\lambda_{\text{max}}=595$  нм,  $l=1$  см. Концентрацію ПАА знаходять способом порівняння.

Спосіб спектрофотометричного визначення ПАА випробовували за різного складу реакційного середовища. Це дозволило вибрати умови отримання стабільного і максимального світлопоглинання забарвлених аналітичних форм (табл. 1) та встановити спектрофотометричні та метрологічні характеристики визначення амінобензойної кислоти та її похідних (табл. 2).

Таблиця 1

Умови отримання максимального аналітичного сигналу при визначанні ефірів та амідів амінобензойної кислоти

Діазотування	
Концентрація $\text{HCl}$	0,5-1,0 моль/л
Концентрація $\text{NaNO}_2$	$\geq 100$ -кратний надлишок відносно ПАА
Порядок додавання реагентів	$[\text{HCl}+\text{ПАА}+\text{NaNO}_2]$
Час утворення	20 хв. за 20 °С (10 хв. за 0 °С)
Азосполучення	
Концентрація $\text{TrO}$	2-кратний надлишок відносно ПАА
Концентрація $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$	0,01М моль/л
рН	10-11,5
Порядок додавання реагентів	$[\text{ПАА}_{\text{діаз}}+\text{Tr O}+\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7+\text{NaOH}]$ рН
Стабільність	1 год.

Таблиця 2

Спектрофотометричні та метрологічні характеристики методики визначення ефірів та амідів амінобензойної кислоти з використанням  $\text{Tr O}$

Назва субстанції	$\lambda_{\text{max}}$	$\epsilon \cdot 10^{-4}$ , л·моль <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup>	Лінійність, моль/л (мкг/мл)	Рівняння графіка, С, моль/л (мкг/мл)	$C_{\text{мін}}$ , моль/л (мкг/мл)	$C_{\text{н}}$ , моль/л (мкг/мл)	R, моль/л (мкг/мл)
ПАБК	595 нм	1,47	3,3 $\cdot$ 10 <sup>-6</sup> -6,8 $\cdot$ 10 <sup>-5</sup> (0,5-10,3)	$\Delta A=0,001+1,47 \cdot 10^4 \cdot C$ ( $\Delta A=-0,007+0,117 \cdot C$ )	1,1 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,16)	3,3 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,48)	0,9996 (0,9993)
Бензокаїн		1,98	2,5 $\cdot$ 10 <sup>-6</sup> -5,0 $\cdot$ 10 <sup>-5</sup> (0,4-8,0)	$\Delta A=0,003+1,97 \cdot 10^4 \cdot C$ ( $\Delta A=0,013+0,120 \cdot C$ )	0,9 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,14)	2,7 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,42)	0,9993 (0,9993)
Прокаїн		1,59	3,5 $\cdot$ 10 <sup>-6</sup> -6,2 $\cdot$ 10 <sup>-5</sup> (0,8-14,2)	$\Delta A=-0,007+1,61 \cdot 10^4 \cdot C$ ( $\Delta A=0,001+0,062 \cdot C$ )	1,0 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,25)	3,0 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,75)	0,9993 (0,9996)
Прокаїнамід		1,70	2,7 $\cdot$ 10 <sup>-6</sup> -6,0 $\cdot$ 10 <sup>-5</sup> (0,6-13,3)	$\Delta A=0,005+1,69 \cdot 10^4 \cdot C$ ( $\Delta A=0,005+0,072 \cdot C$ )	1,0 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,23)	3,0 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,69)	0,9993 (0,9993)
Оксибупрокаїн		1,54	3,0 $\cdot$ 10 <sup>-6</sup> -6,5 $\cdot$ 10 <sup>-5</sup> (0,9-19,5)	$\Delta A=0,004+1,53 \cdot 10^4 \cdot C$ ( $\Delta A=-0,015+0,070 \cdot C$ )	1,1 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,32)	3,3 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,96)	0,9996 (0,9994)
Проксиметакаїн		1,59	4,0 $\cdot$ 10 <sup>-6</sup> -6,5 $\cdot$ 10 <sup>-5</sup> (1,2-19,5)	$\Delta A=-0,008+1,61 \cdot 10^4 \cdot C$ ( $\Delta A=-0,013+0,077 \cdot C$ )	1,0 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,32)	3,0 $\cdot$ 10 <sup>-7</sup> (0,96)	0,9997 (0,9991)

Приклад 2. Кількісне визначення амідів та ефірів амінобензойної кислоти у готових формах лікарських та ветеринарних препаратів

До складу готових лікарських форм препаратів похідних амінобензойної кислоти входять інші біологічно активні речовини різних класів такі як антибіотики, вітаміни, екстракти лікарських рослин та ін. Було перевірено селективність визначення ПАА в модельних композиціях на основі бензокаїну, у присутності цих речовин у кількостях, що значно перевищують їх вміст у реальних препаратах. Результати дослідження селективності спектрофотометричного визначення похідних амінобензойної кислоти за допомогою ТрО наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Результати визначення бензокаїну за наявності в досліджуваній пробі різних кількостей допоміжних речовин

Діюча речовина (ДР)	співвідношення m(ПАА): m(ДР)		Знайдений вміст, %, $\bar{x} \pm \Delta x$
	у готових формах препаратів	у модельних композиціях	
Вітамін А	1:0,2	1:5	99,8±1,1
Цинк оксид	1:2	1:25	101,8±1,5
Ксероформ	1:0,4	1:10	99,1±1,6
Ментол	1:0,08	1:10	100,5±1,4
Фурацилін (нітрофуран)	1:0,67	1:5	95,3±2,1
Синтоміцин (хлорамфенікол)	1:0,5	1:1	95,4±1,9
Дерматол (вісмут субгалат)	1:0,4	1:10	97,4±2,2
Екстракт обліпихи	1:1	1:2	96,0±2,1
Екстракт красавки	1:0,05	1:1	95,8±2,3
Папаверин	1:0,17	1:2	98,1±2,2

Отримані результати свідчать про високу селективність розробленого способу, оскільки наявність інших діючих речовин у готових формах препаратів гарантовано не впливає на визначення амінів з Тр О.

За способом було визначено вміст ефірів та амідів амінобензойної кислоти з використанням Тр О в одно- та багатокомпонентних готових формах препаратів. Результати наведені у таблиці 4 ( $P = 0,95$ ;  $n=5$ ).

Приготування розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) прокату, прокаїнамідів, оксибупрокаїну та проксиметакаїну.

Близько 100 мг, точна наважка, стандартного зразка (СЗ) прокаїну, або прокаїнамідів, або оксибупрокаїну чи проксиметакаїну розчиняють у 60 мл води високоочищеної у мірній колбі місткістю 100 мл, ретельно перемішують і доводять до риски тим самим розчинником. 5 мл отриманого розчину доводять до риски тим самим розчинником у мірній колбі місткістю 50 мл та знову ретельно перемішують.

Одержаний розчин РСЗ містить 0,100 мг СЗ прокаїну, або прокаїнамідів, або оксибупрокаїну чи проксиметакаїну в 1 мл (0,0100 %) і придатний упродовж 1 дня.

Приготування розчину РСЗ бензокаїну.

Близько 100 мг, точна наважка, СЗ бензокаїну розчиняють у 60 мл етанолу у мірній колбі місткістю 100 мл, ретельно перемішують і доводять до риски тим самим розчинником. 5 мл отриманого розчину доводять до риски тим самим розчинником у мірній колбі місткістю 50 мл та ретельно перемішують.

Одержаний розчин РСЗ містить 0,100 мг СЗ бензокаїну в 1 мл (0,0100 %) і придатний упродовж 1 дня.

Приготування розчину робочого досліджуваного зразка (РДЗ) препарату у формі розчину.

Аліквоту препарату, що містить 100 мг прокаїну, або прокаїнамідів, або оксибупрокаїну чи проксиметакаїну, розчиняють у 60 мл води бідистильованої у мірній колбі місткістю 100 мл, ретельно перемішують і доводять до риски тим самим розчинником. 5 мл отриманого розчину доводять до риски тим самим розчинником у мірній колбі місткістю 50 мл та ретельно перемішують.

Одержаний розчин РДЗ придатний упродовж 1 дня.

Приготування розчину РДЗ препарату у формі таблеток.

Наважку порошку розтертих таблеток, що містить 100 мг бензокаїну, вносять до мірної колби об'ємом 100 мл, додають 50 мл етанолу для отримання витяжки, перемішують упродовж 10 хв. та доводять вміст колби до риски тим самим розчинником. Отриману суміш перемішують і фільтрують крізь складчастий фільтр середньої пористості у конічну колбу. 5 мл отриманого розчину доводять до риски тим самим розчинником у мірній колбі місткістю 50 мл та ретельно перемішують.

Одержаний розчин РДЗ придатний упродовж 1 дня.

Приготування розчину РД3 препарату у формі мазі, суспензії чи супозиторію.

Наважку мазі або суспензії, або супозиторію, що містить 100 мг бензокаїну, вносять у хімічну склянку об'ємом 100 мл, додають 60 мл етанолу для отримання витяжки, нагрівають при перемішуванні на водяній бані до повного розплавлення основи. Отриману теплу суміш фільтрують крізь складчастий фільтр середньої пористості у мірну колбу об'ємом 100 мл, охолоджують розчин до кімнатної температури та доводять об'єм розчину у колбі до мірної риски тим самим розчинником. 5 мл отриманого розчину доводять до риски тим самим розчинником у мірній колбі місткістю 50 мл і ретельно перемішують.

Одержаний розчин РДЗ придатний упродовж 1 дня.

Аналітичну реакцію проводять згідно способу визначення амідів та ефірів амінобензойної кислоти за прикладом 1.

Вміст прокаїну, прокаїнамідів, оксибупрокаїну чи проксиметакаїну (X), у мг/мл, у препараті у формі розчину, розраховують за формулою:

$$X = \frac{E_{\text{пр.}} \times m_{\text{СЗ}} \times P_{\text{СЗ}}}{E_{\text{СЗ}} \times V_{\text{пр.}} \times 100}, \text{ де} \quad (1)$$

$m_{\text{СЗ}}$  - точна маса наважки СЗ прокаїну, прокаїнамідів, оксибупрокаїну чи проксиметакаїну, використана для приготування розчину їх РСЗ, мг;

$V_{\text{пр.}}$  - об'єм аліквоти препарату, що містить визначуваний ПАА, мл;

$E_{\text{СЗ}}$  - значення оптичної густини РСЗ визначуваних ПАА;

$P_{\text{СЗ}}$  - вміст основної речовини визначуваного ПАА в СЗ згідно з сертифікатом якості фірми-виробника, %;

$E_{\text{пр.}}$  - значення оптичної густини РДЗ препарату;

100 - фактор перерахунку відсотків у частки одиниці.

Вміст бензокаїну (Y), у мг/г, у препаратах, у формі мазі або суспензії, розраховують за формулою:

$$Y = \frac{E_{\text{пр.}} \times m_{\text{СЗ}} \times P_{\text{СЗ}}}{E_{\text{СЗ}} \times m_{\text{пр.}} \times 100}, \text{ де} \quad (2)$$

$m_{\text{СЗ}}$  - точна маса наважки СЗ бензокаїну, використана для приготування розчину його РСЗ, мг;

$m_{\text{пр.}}$  - маса наважки препарату, що містить бензокаїн, г;

$E_{\text{СЗ}}$  - значення оптичної густини РСЗ бензокаїну;

$P_{\text{СЗ}}$  - вміст основної речовини бензокаїну в СЗ згідно з сертифікатом якості фірми-виробника, %;

$E_{\text{пр.}}$  - значення оптичної густини РДЗ препарату;

100 - фактор перерахунку відсотків у частки одиниці.

Вміст бензокаїну (Z), у мг/тбл для таблеток та у мг/спз для супозиторіїв розраховують за формулою:

$$Z = \frac{E_{\text{пр.}} \times m_{\text{СЗ}} \times P_{\text{СЗ}} \times m}{E_{\text{СЗ}} \times m_{\text{пр.}} \times 100}, \text{ де} \quad (3)$$

$m_{\text{СЗ}}$  - точна маса наважки СЗ бензокаїну, використана для приготування розчину його РСЗ, мг;

- $m_{\text{пр.}}$  - маса наважки препарату, що містить бензокаїн, г;  
 $E_{\text{СЗ}}$  - значення оптичної густини РСЗ бензокаїну;  
 $R_{\text{СЗ}}$  - вміст основної речовини бензокаїну у СЗ згідно з сертифікатом якості фірми-виробника, %;  
 5  $E_{\text{пр.}}$  - значення оптичної густини розчину РДЗ препарату;  
 $m$  - середня маса таблетки, супозиторію;  
 100 - фактор перерахунку відсотків у частки одиниці.

Таблиця 4

Результати спектрофотометричного визначення ефірів та амідів амінобензойної кислоти з використанням ТрО в одно- та багатокомпонентних лікарських препаратах

Визначувана речовина, регламентований вміст у препараті	Встановлені вміст $\bar{x} \pm \Delta x$ ; та $S_r$	
	способом нітрито-метричного титрування	спектрофотометричним способом з Тр О
1	2	3
"Новокаїн" розчин для ін'єкцій ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", м. Київ. Допоміжні речовини - натрій хлорид, вода		
Прокаїн, 20,0±2,0 мг/мл	20,0±1,0; 0,024	19,8±1,1; 0,025
"Новокаїнамід-Дарниця" розчин для ін'єкцій ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", м. Київ. Допоміжні речовини - натрій метабісульфіт, вода		
Новокаїнамід, 100±10 мг/мл	98±3; 0,025	100±2; 0,027
"Інокаїн" очні краплі "Promed exports PVT. LTD." Індія. Допоміжні речовини - бензалконій хлорид, борна кислота, ЕДТА, натрій хлорид, натрій гідроксид, вода		
Оксибупрокаїн, 4,0±0,4 мг/мл	4,1±0,1; 0,028	4,0±0,1; 0,031
"Алкаїн" очні краплі "Alcon-Couvreur" Бельгія. Допоміжні речовини - бензалконій хлорид, гліцерин, хлоридна кислота та/або натрій гідроксид, вода		
Проксиметакаїн, 0,50±0,05 мг/мл	0,50±0,03; 0,026	0,49±0,02; 0,024
"Мазь захисна Форте" ПП "Фірма "Фарматон" м. Київ. Діючі речовини - вітамін А, 5 мг/г; цинк оксид, 50 мг/г; допоміжні речовини - антрацин, натрій додецилсульфат, ПЕГ-1500, ПЕГ-400		
Бензокаїн, 25,0±2,5 мг/г	25,1±0,6; 0,024	24,3±0,6; 0,025
"Фастин" мазь БАТ "Лубнифарм" м. Лубни. Діючі речовини - фурацилін, 5 мг/г; синтоміцин, 5 мг/г; допоміжні речовини - ланолін, вазелін, стеаринова кислота, вода		
Бензокаїн, 30,0±3,0 мг/г	29,7±0,9; 0,030	29,3±1,0; 0,035
"Дивопрайд" супозиторій БАТ "ВНП "Укрзооветпромполстач" м. Київ. Діючі речовини - екстракт обліпихи, 50 мг/г; ксероформ, 20 мг/г; цинк оксид, 20 мг/г; ментол, 4 мг/г; допоміжні речовини - ПЕГ-400, ПЕГ-1500		
Бензокаїн, 14,7±1,0 мг/г	14,1±0,3; 0,021	13,8±0,3; 0,020
"Анестезол" супозиторій АТ "Лекхім-Харків" м. Харків. Діючі речовини - вісмут сублагат, 40 мг/спз; ментол, 4 мг/спз; цинк оксид, 20 мг/спз; допоміжні речовини - ПЕГ-400, ПЕГ-1500		
Бензокаїн, 100±10 мг/спз	101±3; 0,030	99±3; 0,033
"Беластезин" таблетки ПАО НПЦ "Борщагівський ХФЗ" м. Київ. Діючі речовини - екстракт красавки, 15 мг/г; ментол, 4 мг/г; цинк оксид, 20 мг/г; допоміжні речовини - мікрокристалічна целюлоза, натрій кроскармелоза, кальцій стеарат, коповідон, маніт		
Бензокаїн, 300±30 мг/тбл	302±10; 0,033	305±8; 0,026

- 10 Використання запропонованого аналітичного реагента ТрО для визначення вмісту амідів та ефірів амінобензойної кислоти дає змогу значно підвищити експресність та селективність визначення ПАА у складі готових лікарських форм за рахунок відсутності стадії розділення



компонентів лікарських препаратів, що в свою чергу дозволяє спростити та здешевити аналіз, а також підтверджує передбачуваний технічний результат.

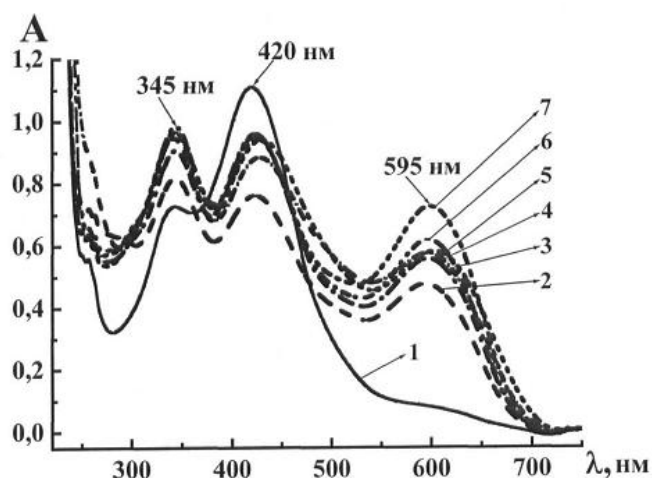
#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

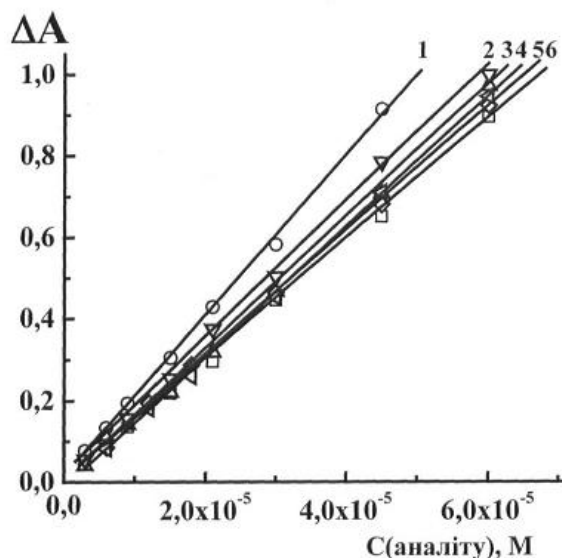
Спосіб спектрофотометричного визначення амідів та ефірів амінобензойної кислоти, за яким діазотують ці первинні ароматичні аміни під дією натрій нітриту в середовищі хлоридної кислоти і додають аналітичний реагент, який **відрізняється** тим, що як діазотуючий реагент використовують натрій нітрит у 100-кратному надлишку відносно кількості первинного ароматичного аміну, а як аналітичний реагент використовують азобарвник тропеолін О у 2-кратному надлишку відносно кількості первинного ароматичного аміну в лужному середовищі з рН 10,0-11,5 за наявності 0,01 М натрій тетраборату і одержують забарвлену аналітичну форму - нітрозодіазобарвник з максимумом світлопоглинання при 590-600 нм, інтенсивність якого пропорційна концентрації визначуваного первинного ароматичного аміну в досліджуваному розчині.

10

15



Фіг. 1



Фіг. 2

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601